

## Ateliers d'harmonisation des pratiques

### Vaccinations post-allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : Lesquels? Quand? Comment?

Participants :

- Marie-Thérèse Rubio,
- Amandine Charbonnier,
- Eva de Berranger,
- Virginie Gandemer,
- Leonardo Magro,
- Sébastien Maury,
- Ghislaine Sterkers,
- Felipe Suarez,
- Jean Hugues Dalle,
- Catherine Cordonnier,
- Etienne Daguinda,
- Claire Galumbrun,
- Eric Hermet,
- Oumaldy Reman,
- Pascal Turlure,
- Ibrahim Yakoub-Agha.

Questions posées :

- Quels vaccins ? : Obligatoires /optionnels/contre-indiqués
- Quand vacciner ?
- Quel schéma vaccinal ?
- Quelles sont les indications des contrôles sérologiques ?
- Quelles vaccinations pour l'entourage ?
- Y a-t-il une particularité pédiatrique ?

### État actuel de la question

Résultats d'une enquête de pratique des centres d'allogreffe (cf annexe 1). En fait, 20 centres (18 adultes et 2 pédiatriques) ont répondu dont la moitié environ utilise une procédure écrite et une fiche de suivi des vaccins réalisés figure dans le dossier médical. La majorité des centres débute les vaccinations entre 3 et 6 mois, indépendamment des taux de CD4/CD8. Par ailleurs, la plupart des centres décale la vaccination en cas de GVH aiguë et près de la moitié en cas de GVH chronique.

Les schémas de vaccinations diffèrent en particulier pour DTP plus Haemophilus (pentavalent avec Coqueluche versus DTP plus ActHib) (4). Peu de centres vérifient les sérologies avant et après vaccination. La vaccination contre la grippe saisonnière est pratiquée par tous les centres qui ont répondu à cette enquête. Alors que le ROR est essentiellement réalisé par les centres pédiatriques, le vaccin contre l'hépatite B

est réalisé selon le contexte par la moitié des centres. A noter qu'un seul centre pratique la revaccination contre le méningocoque et la Varicelle.

La reconstitution NK, T et B post-greffe est variable selon le type de greffon (cellules souches périphériques versus moelle osseuse versus sang de cordon), l'âge du receveur, la réalisation d'une T déplétion du greffon et la présence ou l'absence de GVH. Dans tous les cas, elle est insuffisante dans les trois premiers mois post-greffe pour assurer une réponse vaccinale. (5) Il est admis que les patients allogreffés ont perdu leur immunité vaccinale prégreffe et qu'ils doivent bénéficier d'un schéma complet de revaccination, basé sur celui de la population générale(6).

La réponse vaccinale post-greffe est améliorée par la répétition des injections de vaccins et l'utilisation de vaccins conjugués quand il s'agit d'antigènes polysaccharidiques (Prévenar13<sup>®</sup>, anti-haemophilus). En effet, les conjugués transforment une réponse T indépendante en T dépendante dont la reconstitution est plus précoce que la réponse anticorps.

Toutes les études réalisées ont démontré l'absence d'exacerbation de GVH avec les vaccins actuellement utilisés en post-allogreffe.

## Conclusion de l'atelier

### 1. Liste des agents infectieux nécessitant une couverture vaccinale après une allogreffe :

- Fortement recommandés :  
Diphtérie, Tétanos, Polio et Coqueluche acellulaire - Pneumocoque - Haemophilus influenzae - Grippe saisonnière - Hépatite B
- Recommandés selon le contexte et Optionnels :  
Méningocoque C (chez <24 ans, en cas d'épidémie ou de voyage en pays d'endémie) - Rubéole, Oreillons, Rougeole (tous les enfants et les adultes séronégatifs) (vaccin vivant, contre-indication avant 2 ans) de post-greffe - Varicelle, Zona (enfants et adultes séronégatifs) (vaccin vivant, contre-indication avant 2 ans)) - Papillomavirus (adolescentes et adultes avec GVH) - Hépatite A (voyage en pays d'endémie) - Fièvre jaune (voyage en pays d'endémie) (vaccin vivant)
- Vaccins Contre-indiqués :  
BCG - Polio oral - Tous les vaccins vivants avant 2 ans de post-greffe ou en cas de GVH et/ou d'immunosuppression
- Absence de données :  
Aucune donnée immunologique pour le Choléra et la Typhoïde (vaccins atténués)

### 2. Quand débiter les vaccinations ?

Il n'y a pas d'intérêt à débiter les vaccins avant le troisième mois post-greffe. Selon les dernières recommandations internationales(2), les vaccinations par les vaccins inactivés doivent débiter entre 3 et 6 mois post-greffe. Chez les patients sous

corticoïdes > 0,5 mg/kg/j et/ou recevant plus de 2 immunosuppresseurs, les vaccinations doivent être différées au maximum de 3 mois chez l'adulte.

Les vaccins vivants ne doivent jamais débiter avant deux ans de post-greffe et uniquement chez les patients immunocompétents (absence de GVH, d'immunosuppresseurs, de substitution en immunoglobulines polyvalentes ....)

Pendant la période d'épidémie grippale, le vaccin antigrippal doit être réalisé chez tous les allogreffés dès le 4ème mois post-greffe avec une deuxième dose 1 mois plus tard si la vaccination est réalisée avant le 6ème mois post-greffe.

### 3. Recommandations de vaccination

- **Pneumocoque :**  
Vaccin conjugué à 13 valences (Prévenar13 ? ) 3 injections à 1 mois d'intervalle avec un rappel à 1 an du début du schéma vaccinal (environ 18 mois), soit avec Pneumo 23 ? (non conjugué mais permettant d'obtenir une meilleure couverture sérotypique), soit avec une 4ème injection de Prévenar13 ? (plus immunogène, recommandé en cas d'immunodéficience persistante)
- **DTP/Haemophilus et Coqueluche**  
Selon les dernières recommandations de l'HAS 2012(6), il est préférable de vacciner enfants comme adultes contre la coqueluche Il existe plusieurs possibilités de vaccins : - pentavalent (DTP plus Coqueluche plus Haemophilus) : Infanrix Quinta ? ou Pentavac ? - ActHib ? + tetravalent (DTP plus Coqueluche) : Infanrix Tetra ? ou Tetravac acellulaire ? chez l'enfant ou Repevax ? ou BoostrixTetra ? chez l'adulte - Hexavalent (DTP plus Coqueluche plus Haemophilus plus Hépatite B) : Infanrix Hexa ?  
Dans tous les cas, il faut réaliser 3 injections à 1 mois d'intervalle et un rappel à 1 an de la première injection
- **Hépatite B**  
Il est désormais recommandé de vacciner les enfants comme les adultes contre l'hépatite B(6). Cette recommandation peut être limitée aux patients séronégatifs après la greffe. La vaccination consiste en 3 injections vaccinales à 1 mois d'intervalle et un rappel à 1 an de la première injection : - soit isolément : Engerix ? B10 enfant/B20 adulte ou HBVaxpro5 ? enfant/10 ? adulte ou GenhevacB pasteur ? - soit dans l'Hexavalent : Infanrix Hexa ?
- **Grippe**  
Vaccin antigrippal trivalent inactivé annuel
- **Méningocoque C**  
La vaccination anti-méningococcique peut être considérée entre 6 et 12 mois post-greffe. Elle est recommandée par l'HAS chez l'allogreffé comme dans la population générale (ref 1), c'est-à-dire chez les enfants et les adultes de moins de 24 ans. Elle doit être proposée à tous en cas d'épidémie de méningite à Méningocoque C (en sachant que les épidémies en France concernent plus souvent le Méningocoque B) ou en cas de voyage en pays d'endémie, avec 1 dose de vaccin conjugué : - Méningitec ? - Menjugate ?
- **Papillomavirus :**  
Vaccin recommandé chez toutes les jeunes femmes, au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle. Le vaccin doit être reproposé

après la greffe aux patientes ayant été vaccinées avant la maladie hématologique. Il est également recommandé chez les patients présentant une GVH chronique (risque de virose symptomatique chez tous et augmentation du risque de cancer chez la femme) Il existe deux formulations (vaccins inactivés): - Gardasil ? - Cervarix ? 3 doses à 1 mois d'intervalle à partir de 6-12 mois post-greffe

- ROR (vivant atténué)  
Vaccination recommandée à partir de 2 ans de post-greffe chez l'immunocompétent pour - tous les enfants : deux doses à 2 mois d'intervalle - les adultes séronégatifs : 1 dose avec : Priorix ? ou M-M-RVaxPro ?
- Varicelle (vivant atténué)  
La vaccination est possible à partir de 2 ans de post-greffe chez l'immunocompétent ne présentant pas de GVH, à plus de 3 mois de l'arrêt des immunosuppresseurs. Il convient que le malade ait fait la preuve d'une réponse vaccinale vis-à-vis des vaccins réalisés après la greffe (anticorps antitétaniques). Chez les patients séronégatifs il est fait appel au Varilrix ? ou Varivax ? : 2 doses à 2 mois d'intervalle
- Hépatite A (inactivé)  
La vaccination est possible chez les patients amenés à séjourner en zone d'endémie avec Havrix ou Avaxim : deux doses à 1 mois d'intervalle à partir du 6ème mois post-greffe
- Fièvre jaune (vivant)  
La vaccination est possible à partir de 2 ans de post-greffe chez l'immunocompétent en l'absence de GVH et de traitement immunosuppresseur, en cas de séjour en zone d'endémie. Stamaril ? : 1 injection

#### 4. Indication des sérologies

Il existe trois cas de figure :

- Evaluer l'immunogénicité d'une vaccination :  
De façon optimale, les sérologies devraient être réalisées avant la vaccination et 1 mois après la fin du programme vaccinal pour un vaccin donné. Il a été rapporté que la protection est mieux corrélée à l'augmentation du titre d'anticorps (multiplication par 4) qu'au seuil atteint.  
Il est licite de contrôler l'efficacité vaccinale chez les patients vaccinés dans un contexte d'immunodépression importante ou en cas d'accélération du schéma vaccinal. Dans ce cas, il paraît suffisant de titrer les anticorps anti-tétaniques et anti-haemophilus ou pneumococciques.
- Poser l'indication d'un vaccin vivant atténué  
Chez l'adulte immunocompétent pour lequel se pose la question à 2 ans de post-greffe d'une vaccination anti-rougeole ou varicelle, il faut contrôler les sérologies correspondantes afin de ne pas exposer au risque vaccinal les individus déjà immunisés.
- Suivre à long terme l'immunisation post-vaccinale  
Concernant l'immunité anti-hépatite B, rougeole, tétanos, diphtérie, polio, elle peut être vérifiée tous les 4 à 5 ans. Concernant l'immunité anti-pneumocoque, les contrôles peuvent être répétés tous les 2 ans pendant les 4 premières années. Il faut noter cependant qu'il n'existe pas de test sérologique

permettant de tester la réponse à toutes les valences vaccinales.  
Ces résultats permettent de déterminer la fréquence des rappels vaccinaux.

- Vaccination de l'entourage :

Il est fortement recommandé que l'entourage soit à jour de ses vaccinations et notamment vis-à-vis de la Coqueluche. Il est important que l'entourage soit vacciné contre : - la grippe tous les ans avec un vaccin trivalent inactivé - le ROR chez tous les proches âgés de plus de 1 an - la varicelle chez tous les proches âgés de plus de 1 an qui ne sont pas immunisés (absence d'antécédent de varicelle ou séronégatifs) - l'hépatite A dans les populations à risque

A noter que la vaccination orale de l'entourage vis-à-vis du rotavirus (vaccin vivant atténué) n'est pas dangereuse pour le patient immunodéprimé.

## 5. Particularités pédiatriques

Il n'est pas recommandé de reporter les vaccins inactivés quel que soit le degré d'immunodépression. Chez les enfants < 10 ans non antérieurement vaccinés, le vaccin antigrippal doit être réalisé avec deux doses à 1 mois d'intervalle. Avant 3 ans chaque injection sera pratiquée à mi-dose. Une dose de vaccin anti-méningocoque C conjugué est recommandée depuis 2010 par l'HAS entre 6 et 12 mois post-greffe. Tous les enfants doivent être vaccinés contre le ROR après 2 ans post-greffe en l'absence d'immunodéficience persistante avec deux doses à deux mois d'intervalle.

## 6. Mise à jour du carnet national de suivi post-greffe de 2011 (annexe 2)

avec :

- les consignes générales sur les vaccinations
- la fiche de suivi des vaccinations réalisées

## Questions résiduelles à explorer

1. Durée de la prophylaxie antibiotique à l'ère des vaccins conjugués
2. Etude des paramètres biologiques prédictifs de la réponse vaccinale chez l'allogreffé
3. Bénéfice/risque/faisabilité de la vaccination des donneurs pour améliorer l'immunité post-greffe

## Annexe 1 : Résultats du questionnaire de pratique

### Atelier 1 : Vaccinations

### Questionnaire de pratique des centres d'allogreffe

## CENTRE HOSPITALIER

Nom de l'hôpital :

Service d'Hématologie avec secteur d'allogreffes:

Adultes : 18 P édiatrique : 2

## DOCUMENTS MEDICAUX VACCINATION

Existe-t-il une procédure écrite de vaccination post-greffe ?

Oui : 12 Non : 8

Existe-t-il une fiche de suivi des vaccinations post-greffe dans le dossier médical ?

Oui : 10 Non : 10

## DATE de DEBUT des VACCINATIONS

Quand débutez-vous les vaccinations en général ?

à 3 mois : 10 à 6 mois : 8 à 1 an : 2 après arrêt des immunosuppresseurs : 3/20

Décalez-vous les vaccinations en cas de GVH aigue ?

Oui : 17 Non : 3

Décalez-vous les vaccinations en cas de GVH chronique ?

Oui : 8 Non : 8 Selon degré d'IS : 5

Tenez vous compte du taux de lymphocytes T CD4 et CD8 avant de débiter les vaccinations ?

Oui : 4 Non : 16

## Vaccination anti-pneumocoque

Utilisez-vous le schéma Prévenar + Pneumo 23 ?

Oui : 16 Non : 3 Prévenar seul : 1

Utilisez-vous le schéma Pneumo 23 seul ?

Oui : 3 Non : 17

Vérifiez-vous la sérologie anti-pneumocoque avant de vacciner ?

Oui : 0 Non : 20

Vérifiez-vous la sérologie anti-pneumocoque après vaccination ?

Oui : 4 Non : 15 Non précisé : 1

## Vaccination anti-DTP et haemophilus

Utilisez-vous deux vaccins différents pour vacciner contre DTP et Haemophilus (type Revaxis + Haemophilus)

Oui : 8 Non : 12

Utilisez-vous un vaccin pentavalent (DTP + Haemophilus + Coqueluche) type Pentavac ou Infanrix ?

Oui : 12 (+ 1 selon taux Ac anti-tétaniqueS) Non : 7

Vérifiez-vous les sérologies avant de vacciner ?

Oui : 3 Non : 17

Vérifiez-vous les sérologies après vaccination ?

Oui : 5 Non : 15

## Vaccin anti-grippal annuel

Vaccinez-vous vos patients allogreffés contre la grippe

Oui : 20 Non : 0

## ROR

Vaccinez-vous contre ROR ?

Oui : 3/18 adulte 2/2 pédiatrique

Si oui : tous les patients ? Si non, dans quel contexte ?

Oui :

**Autres vaccinations : lister ci-dessous les autres vaccins réalisés systématiquement ou selon un contexte particulier et les dates où ils sont réalisés par rapport à la greffe ci-dessous :**

Systématiques (vaccin/date) :

Selon contexte (vaccin/date) :

**Hépatite B selon contexte : 7 centres Fièvre jaune après 2 ans : 1 centre Havrix : 1 centre selon contexte Méningite A, C à 1 an : 1 centre Varicelle Zona en l'absence de GVH et immunosuppression : 1 centre**

## VACCINATIONS

### Consignes générales

Après la greffe certaines vaccinations sont à faire ou à refaire. En effet, le traitement immunosuppresseur et la GVH sont responsables de la perte des défenses immunitaires vis-à-vis de certains agents infectieux.

Ces vaccinations ne débutent généralement pas avant le 3<sup>ème</sup> mois post-greffe et s'échelonnent dans la grande majorité des cas entre le 6<sup>ème</sup> et le 24<sup>ème</sup> mois après la greffe. Certaines vaccinations sont fortement recommandées :

- pneumocoque
- haemophilus
- coqueluche
- diphtérie-tétanos-polio (DTP)
- hépatite B
- grippe saisonnière avec vaccin trivalent inactivé uniquement

D'autres vaccinations avec des vaccins inactivés ne sont pas recommandées systématiquement mais peuvent dépendre du risque d'exposition :

- méningocoque C
- papillomavirus
- hépatite A en cas de voyage en pays d'endémie

Les vaccinations à partir de germes vivants/atténués suivent généralement les règles suivantes :

- Certains peuvent être prescrits mais ne doivent pas être réalisés avant un minimum de 2 ans après l'allogreffe, uniquement en cas d'arrêt des immunosuppresseurs et en l'absence de GVH, et après avoir consulté le médecin greffeur.

Ces vaccins sont :

- Rougeole, Oreillons, Rubéole (ROR)
- Varicelle
- Fièvre jaune
- Les suivants sont formellement contre-indiqués après allogreffe de CSH: le BCG, le Polio ORAL et le vaccin antigrippal INTRANASAL (4)

Il est conseillé à l'entourage proche d'être à jour de ses vaccinations et de se faire vacciner contre la grippe saisonnière, la rougeole-oreillons-rubéole et la varicelle (ils n'ont pas faits cette dernière)

Ces vaccinations peuvent être réalisées par le médecin traitant ou l'infirmier libéral.

Calendrier vaccinal :

Fiche de suivi des vaccinations après la greffe :

Date de la greffe :

Injection n°1

n°2

n°3

n°4

n°5

Pneumocoque Nom

N° de Lot

Date

Haemophilus / Coqueluche/DT-Polio/HBV Nom

N° de Lot

Date

Nom

N° de Lot

Date

Grippe Nom

N° de Lot

Date

ROR Nom

N° de Lot

Date

Autres vaccins Nom

N° de Lot

Date

Nom

N° de Lot

Date

## RÉFÉRENCES

1. Hilgendorf I, Freund M, Jilg W, Einsele H, Gea-Banacloche J, Greinix H, et al.  
Vaccination of allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients: report from



the international consensus conference on clinical practice in chronic GVHD. Vaccine 2011 Apr 5;29(16):2825-33.

2. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, et al. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. Bone Marrow Transplant 2009 Oct;44(8):521-6.

3. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. Biol Blood Marrow Transplant 2009 Oct;15(10):1143-238.

4. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: a global perspective. Preface. Bone Marrow Transplant 2009 Oct;44(8):453-5.

5. Meerveld-Eggink A, van der Velden AM, Ossenkoppele GJ, van de Loosdrecht AA, Biesma DH, Rijkers GT. Antibody response to polysaccharide conjugate vaccines after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2009 Dec;15(12):1523-30.

6. Recommandations vaccinales de l'HAS incluant les immunodéprimés post-allogreffe de CSH: Calendrier vaccinal 2012-DGS-VF juin 2012 sur le site de l'HAS. 2012.